

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Patentschrift
11 DE 3629304 C2

Int. Cl. 4:

A61L 15/06

A 61 L 15/03

21 Aktenzeichen: P 36 29 304.0-45
22 Anmeldetag: 28. 8. 86
43 Offenlegungstag: 24. 3. 88
45 Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 30. 3. 89

DE 3629304 C2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

73 Patentinhaber:
Lohmann GmbH & Co KG, 5450 Neuwied, DE

74 Vertreter:
Neidl-Stippler, C., Dipl.-Chem.Dr.phil.nat.,
Pat.-Anw., 8000 München

72 Erfinder:
Hoffmann, geb. Rossbach, Annegrete, 5450
Neuwied, DE

56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:

DE 33 15 245 A1
DE-OS 21 35 533
US 37 31 683

54 Transdermales therapeutisches System, seine Verwendung und Verfahren zu seiner Herstellung

DE 3629304 C2

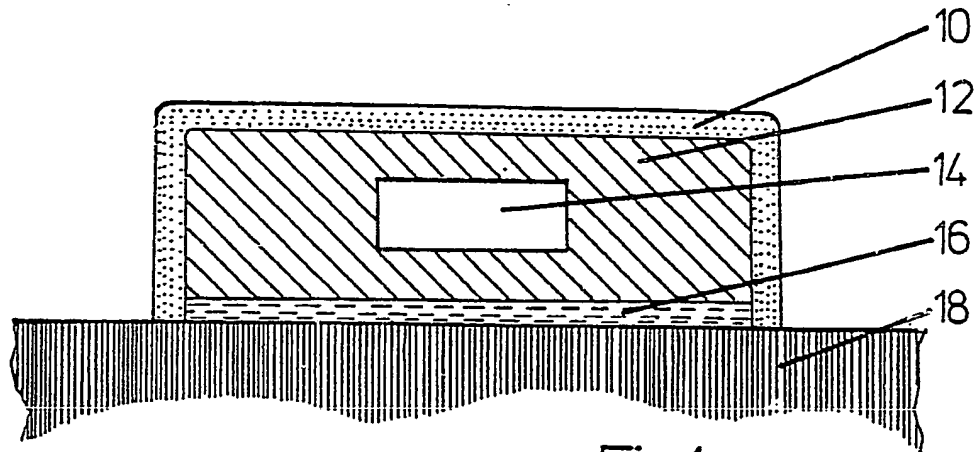


Fig.1

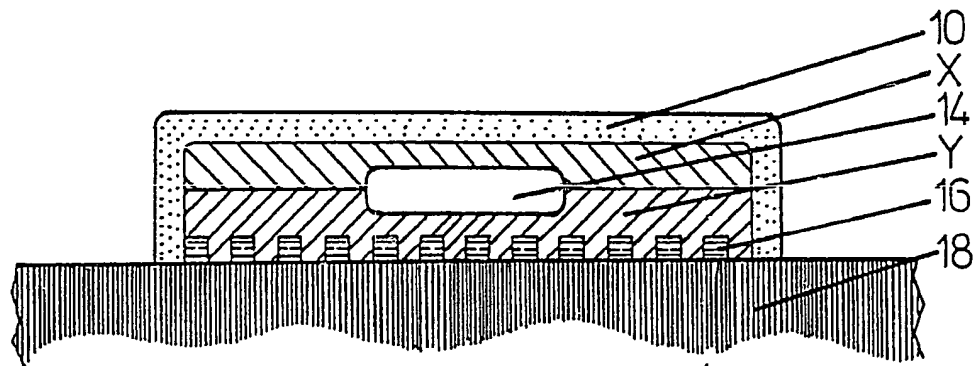


Fig. 2

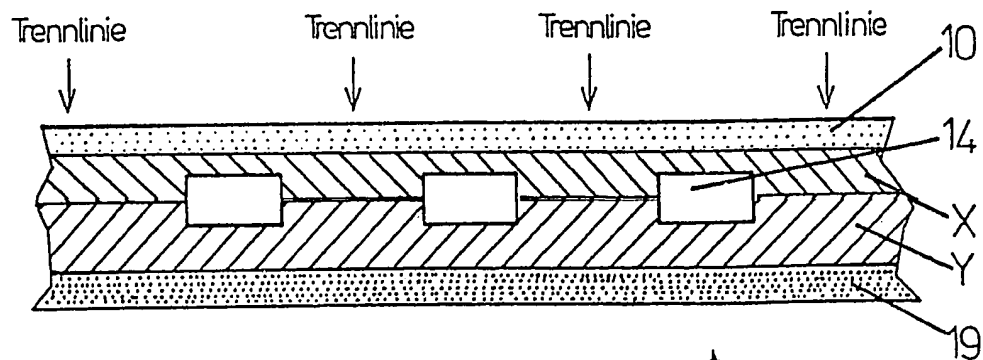


Fig. 3

Patentansprüche

1. Therapeutisches System zur Verabreichung von Wirkstoffen an die Haut mit einer der Haut abgewandten Rückschicht, einem flüssigen Wirkstoff oder flüssige Wirkstoffzubereitung enthaltenden Wirkstoffdepot, einer die Wirkstoffabgabe steuernden Matrix und einer haftklebenden Fixierungseinrichtung für das therapeutische System auf der Haut, dadurch gekennzeichnet, daß das Wirkstoffdepot (14) mindestens einen Hilfsstoff mit Stütz- und Verteilungsfunktion in Form eines textilen Flächenmaterials aufweist und allseitig von der Matrix (12) umgeben ist.
2. Therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das textile Flächenmaterial ein Gewebe oder ein Vliesstoff ist.
3. Therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das therapeutische System mehrere Wirkstoffe aufweist.
4. Therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix (12) aus mindestens zwei Schichten besteht, wobei bevorzugt zwischen einer rückseitigen Matrixschicht (X) und einer hautseitigen Matrixschicht (Y) ein oder mehrere Wirkstoffdepot(s) (14) eingebracht ist/sind, wobei das Dickenverhältnis der Matrixschichten bevorzugt zwischen $X:Y = 1:1$ bis $1:20$ und besonders bevorzugt zwischen $1:1$ bis $1:5$ liegt.
5. Therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix (12) haftklebend ist.
6. Therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix (12) oder eine oder mehrere Matrixschichten (X, Y) mindestens einseitig haftklebende Einrichtungen (16) aufweisen.
7. Therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Fixierungseinrichtung (16) in der Matrix (12) eingebettete Klebstoffabschnitte ist.
8. Therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es eine ablösbare Schutzschicht (19) für die der Haut zugewandten Flächen aufweist.
9. Therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Nicotin ist.
10. Verfahren zur Herstellung eines therapeutischen Systems nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Wirkstoffdepot bei der Herstellung des therapeutischen Systems in situ durch Vereinigung von Depotkomponenten hergestellt wird.
11. Verfahren zur Herstellung eines therapeutischen Systems nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrixschichten durch Druck- und/oder Wärmeanwendung zusammengefügt werden.
12. Verfahren zur Herstellung eines therapeutischen Systems nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß Rückschicht und Matrix durch Druck und/oder Wärme zusammengefügt werden.
13. Verfahren zur Herstellung eines therapeutischen Systems nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix

aus mindestens zwei Matrix-Schichten, die gleich oder unterschiedlich sein können, gebildet wird, zwischen die das Wirkstoffdepot eingebracht wird.

14. Verfahren zur Herstellung eines therapeutischen Systems nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Depot durch Druckanwendung in die Matrix eingebracht wird.

15. Verfahren zur Herstellung eines therapeutischen Systems nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein Teil des therapeutischen Systems aus Lösungen oder aus einer Dispersion oder aus der Schmelze oder durch Aufstreuen von Partikeln hergestellt wird.

16. Verwendung des therapeutischen Systems nach einem der Ansprüche 1 bis 9 für die lokale oder systemische transdermale Wirkstoffverabreichung in der Human- oder Tiermedizin oder der Kosmetik.

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein therapeutisches System zur Verabreichung von Wirkstoffen an die Haut mit einer der Haut abgewandten Rückschicht, einem flüssigen Wirkstoff oder flüssige Wirkstoffzubereitung enthaltenden Wirkstoffdepot, einer die Wirkstoffabgabe steuernden Matrix und einer haftklebenden Fixierungseinrichtung für das therapeutische System auf der Haut, Verfahren zu seiner Herstellung sowie seine Verwendung.

Therapeutische Systeme zur transdermalen Verabreichung von Arzneimitteln geben einen oder mehrere Wirkstoffe in vorherbestimmter Rate kontinuierlich über einen festgelegten Zeitraum an einem festgelegten Anwendungsort an die Haut ab.

Diese Systeme sind therapeutische Präzisionsinstrumente, welche eine kontinuierliche Wirkstoff-Freisetzung sicherstellen.

Derartige therapeutische Systeme können sowohl topische als auch systemische Wirkung entfalten und die Vielfalt der auf diese Weise applizierbaren Wirkstoffe und ihre unterschiedlichen chemischen, physikalischen und pharmakologischen Eigenschaften stellen stets neue Anforderungen an die Herstellung derartiger Systeme.

Üblicherweise weisen diese transdermalen Systeme mindestens ein Wirkstoffdepot, in dem die Wirkstoff-Substanz in fester, flüssiger oder molekulardisperser Form vorliegt und eine Adhäsionsschicht, durch die das System mit der Haut eng verbunden wird und durch welche der Wirkstoff-Transport erfolgt, eine Steuer- membran und Schutzschichten/Deckschichten, die für den Wirkstoff im wesentlichen impermeabel sind, auf.

Derartige Systeme sind bspw. aus der DE-OS 21 35 533 bekannt geworden, in der mit steuernden Membranwänden versehene Wirkstoffdepots beschrieben sind.

Die bekannten Systeme sind aufwendig in der Herstellung und kompliziert aufgebaut.

Ein Problem herkömmlicher Systeme besteht darin, leicht flüchtige Wirkstoffe zu verarbeiten, da die Verdampfung des Wirkstoffes schwer während der Herstellung zu kontrollieren ist.

Thermisch empfindliche Wirkstoffe sind bei thermisch zu behandelnden Matrices bzw. therapeutischen Systemen, die mit Wärmebehandlungsschritten hergestellt werden, nur beschränkt im System einsetzbar.

Es ist bereits versucht worden, reinen Wirkstoff in fein kristalliner Form in ein haftklebendes Polymerisat einzubringen, so daß der feinverteilte feinkristalline Wirkstoff sich als Depotkristalle in der klebenden Matrixschicht mit der Zeit lösen wird (DE-OS 35 00 508). Dieses Verfahren eignet sich schlecht für flüchtige und thermisch empfindliche Wirkstoffe, da es thermische Behandlungsschritte umfaßt.

Ein anderer Versuch, die Kapazität derartiger therapeutischer Systeme zu erhöhen, besteht darin, Wirkstoffdepots in Form von Mikrokapseln, die von einer Steuermembran umschlossen sind, in eine Haftklebeschicht eines derartigen Systems einzubetten (s. US-PS 35 98 123 und US-PS 37 31 683). Die Herstellung derartiger mit Steuermembranen umgebener Mikrokapseln ist außerordentlich aufwendig und teuer und läßt sich nicht für viele Wirkstoffe durchführen. Das Untermischen der wirkstoffhaltigen Mikrokapseln unter ein Matrixmaterial stellt einen weiteren aufwendigen Verfahrensschritt dar, wobei die Mikrokapseln während dieses Schrittes leicht zerstört oder beschädigt werden können, was zu einer nicht zufriedenstellenden Konstanz des Wirkstoffgehalts im fertigen therapeutischen System führen kann. Das Verfahren der US-PS 35 98 123 ist für flüssige Wirkstoffe schwierig durchzuführen, insbesondere dann, wenn der flüssige Wirkstoff leicht flüchtig ist.

Aus der DE-OS 33 15 245 ist ein schichtweise aufgebautes Reservoir bekannt geworden, wobei der Wirkstoff über einen Konzentrationsgradienten von Schichten unterschiedlicher Konzentration an die Haut gelangt.

Aus der DE-PS 34 24 837 ist nun ein Depotpflaster bekannt geworden, welches sich für flüssige Materialien einsetzen läßt und eine Deckfolie, einen flüssigen Wirkstoff in einem ausgewölbten Bereich der Deckfolie und eine den Wirkstoff abdeckende, für den Wirkstoff durchlässige Steuermembran aufweist. Dabei liegt zwischen der Deckfolie und der Steuermembran eine Wirkstoffverteilungs-Einrichtung, nämlich ein Vlies, das die Wirkstoff-Flüssigkeit gleichmäßig auf der Steuermembran verteilt und über einen größeren Flächenbereich wirksam werden läßt. Beim Depotpflaster der DE-PS 34 24 837 sind Deckfolie und Steuermembran jeweils an ihren Außenbereichen zusammengeschweißt, um ein Herauslaufen des flüssigen Wirkstoffes zu vermeiden.

In der älteren, nachveröffentlichten europäischen Anmeldung EP-A 22 50 125 ist eine Wirkstoffabgabevorrichtung beschrieben, bei der mit Wirkstoff getränktes Faserniattenmaterial zwischen einer Rückschicht und einer Steuermembran angeordnet ist.

Ferner ist aus der US-PS 45 97 961 ein Pflaster, das reine Nicotinflüssigkeit oder an einem geeigneten Absorptionsmaterial wie Watte oder einem Schwamm, absorbiertes Nicotin in einem durch eine nicotinundurchlässige Rückschicht und eine Steuermembran gebildeten Hohlraum oder auch ein "offenes" Reservoir aufweist, bei dem das Absorptionsmaterial direkt auf die Haut des zu behandelnden Individuums aufgebracht wird, bekanntgeworden. Dieses bekannte Pflaster besitzt aber keine zufriedenstellende Steuerfunktion, die eine Verabreichung gesteuerter Mengen Nicotin an die Haut ermöglicht, sondern kontaktiert entweder wirkstoffgetränktes Absorptionsmaterial direkt mit der Haut, wodurch eine Steuerung der Nicotinzufuhr nur durch die Haut selbst, aber nicht im Pflaster, erfolgt oder aber setzt eine Steuermembran ein, die schwierig zu handhaben ist und aufgrund des flüssigen Wirkstoffs

beim Tragen zu Schwierigkeiten mit der ständigen gleichmäßigen Anströmung der Membran und gleichmäßigen Verabreichung über die gesamte Pflasterfläche und damit der gleichmäßigen Dosierung besitzt.

Die Flüssigkeit fließt in diesem Pflaster frei und kann leicht auslaufen, wenn die Klebe- bzw. Schweißränder beschädigt werden und erfordert zudem eine kostenaufwendige Steuermembran, um die Wirkstoffabgabe kinetisch zu steuern.

Es ist daher Aufgabe der Erfindung, ein therapeutisches System für flüchtige und flüssige Wirkstoffe bzw. Wirkstoffzubereitungen anzugeben, das eine leichte Einarbeitbarkeit von flüssigen Wirkstoffzubereitungen bei guter Steuerungsmöglichkeit der Wirkstoffabgabe ermöglicht.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein therapeutisches System gelöst, bei dem das Wirkstoffdepot mindestens einen Hilfsstoff mit Stütz- und Verteilungsfunktion in Form eines textilen Flächenmaterials aufweist und allseitig von der Matrix umgeben ist.

Dabei kann die Matrix bei der Herstellung des therapeutischen Systems wirkstofffrei sein und sich erst mit der Zeit – während der Lagerung des Systems – oder – bei stark flüchtigen Substanzen – noch während der Fertigstellung des Systems – mit dem Wirkstoff anreichern. Es ist also ein Vorteil der Erfindung, daß jetzt auch Wirkstoffe, die thermisch instabil und/oder flüchtig sind, ohne thermische Belastung als Depot in transdermale Systeme während der Herstellung eingebracht werden. Schritte, wie Mischen des Matrixmaterials mit dem Wirkstoff entfallen – das Matrixmaterial sättigt sich während der Lagerung des therapeutischen Systems mit dem Wirkstoff bei Raumtemperatur. Durch das Wegfallen dieser Herstellungsschritte für die Wirkstoff-gesättigte Matrix ist die Herstellung vereinfacht worden.

Dadurch, daß hier eine Matrix mit eigener Steuerfunktion, die unter anderem durch die Migrationsgeschwindigkeit des Stoffes durch die Matrix bestimmt wird, eingesetzt wird, kann hier das Vorsehen einer Steuermembran, welches zusätzliche Verfahrensschritte und Membranmaterial bei der Herstellung erfordert, umgangen werden. Dabei kann das Depot aus reinem Wirkstoff bestehen, aber auch inerte Hilfsstoffe aufweisen. Unter "inert" soll hier verstanden werden, daß Wirkstoff und Hilfsstoff nicht miteinander reagieren; ein "inert" Hilfsstoff kann auch physiologische Wirkungen besitzender Stoff, wie beispielsweise Dimethylsulfoxid, sein, der beispielsweise die Permeabilität der Haut erhöht. Als derartige Hilfsstoffe bieten sich auch Stützmaterialien, wie textile Flächenmaterialien an, welche das Wirkstoff-Depot gegenüber Druck- und Zug-Anwendung unempfindlich machen, sowie Trägerstoffe.

Als Wirkstoffe können transdermal anwendbare Wirkstoffe eingesetzt werden. Typische Beispiele dafür sind:

- Nicotin
- Corticosteroide: Hydrocortison, Prednisolon, Beclomethason-propionat, Flumethason, Triamcinolon, Triamcinolon-acetonid, Fluocinolon, Fluocinolin-acetonid, Fluocinolon-acetonidacetat, Clobetasol-propionat, usw.
- Analgetische, anti-inflammatorische Mittel: Acetaminophen, Mefenaminsäure, Flufenaminsäure, Diclofenac, Diclofenac-Natrium-Alclofenac, Oxyphenbutazon, Phenylbutazon, Ibuprofen, Flurbiprofen, Salicylsäure, 1-Merthol, Campher, Sulin-

dac-tolmetin-Natrium, Naproxen, Fenbufen, usw.
 — Hypnotisch wirksame Sedativa: Phenobarbital, Amobarbital, Cyclobarbital, Triazolam, Nitrazepam, Lorazepam, Haloperidol, usw.
 — Tranquilizer: Fluphenazin, Thioridazin, Lorazepam, Flunitrazepam, Chlorpromazin, usw.
 — Antihypertensiva: Pindolol, Indenolol, Nifedipin, Lofexidin, Nipradinol, Bucumolol, usw.
 — Antihypertensiv wirkende Diuretica: Hydrothiazid, Bendroflumethiazid, Cyclopenthiazid, usw.
 — Antibiotica: Penicillin, Tetracyclin, Oxytetracyclin, Fradiomycinsulfat, Erythromycin, Chloramphenicol, usw.
 — Anästhetika: Lidocain, Benzocain, Ethylaminobenzoat, usw.
 — Antimikrobielle Mittel: Benzalkoniumchlorid, Nitrofurazon, Nystatin, Acetosulfamin, Clotrimazol, usw.
 — Antifungus-Mittel: Pentamycin, Amphotericin B, Pyrrolnitrin, Clotrimazol, usw.
 — Vitamine: Vitamin A, Ergocalciferol, Cholecalciferol, Octotiamin, Riboflavinbutyrat, usw.
 — Antiepileptika: Nitrazepam, Meprobamat, Clonazepam, usw.
 — Coronar-Vasodilatoren: Dipyridamol, Erythrit-tetranitrat, Pentaerythrit-tetranitrat, Propatyl-nitrat, usw.
 — Antihistaminika: Diphenylhydramin-hydrochlorid, Chlorpheniramin, Diphenylimidazol, usw.
 — Antitussiva: Dertromethorphan (Hydrobromid), Terbutalin (Sulfat), Ephedrin (Hydrochlorid), Salbutanol (Sulfat), Isoproterenol (Sulfat, Hydrochlorid), usw.
 — Sexualhormone: Progesteron, usw.
 — Thymoleptika: Doxepin, usw.
 — Weitere Arzneimittel: 5-Fluoruracil, Fentanyl, Desmopressin, Domperdon, Scopalamine (Hydrobromid), Peptid, usw.
 — selbstverständlich ist diese Aufzählung nicht abschließend.

Vorteilhafterweise kann die Matrix schichtweise aufgebaut sein, wobei die Schichten gleich oder unterschiedlich sein können. Die Matrix kann haftklebend sein, beispielsweise ein Gummimaterial, wie Styrol/Iso-pren/Styrol-Blockcopolymerisate, Silicongummi oder auch synthetische Harze, wie Poly(meth)acrylat, Polyurethan, Polyvinylether, Polyester od. dgl. — eine Zusammenfassung geeigneter Matrixmaterialien findet sich z. B. in der DE-OS 35 00 508, auf die vollinhaltlich Bezug genommen wird. Es kann günstig sein, wenn die Matrix haftklebend ist, da dadurch das Vorsehen einer separat haftklebenden Fixierungseinrichtung im System vermieden werden kann; die Verwendung einer derartigen haftklebenden Matrix hängt u. a. von der Verträglichkeit des Matrixmaterials mit dem Wirkstoff ab. Haftklebende Matrixmaterialien sind bekannt.

Bevorzugte nicht-haftklebende Matrixmaterialien sind: Polymerisate bestehend aus Poly(meth)acrylat, Polyvinylpyrrolidon, Ethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Polyvinylalkohol bzw. deren Copolymerisate mit Vinylaurat oder Maleinsäure, Vinylacetat, bzw. dessen Copolymerisat mit Vinylaurat oder Maleinsäure; Polyvinylether, Butylkautschuk und Polycaprolactam.

Beispielsweise kann dann das Wirkstoff-Depot bzw. mehrere Wirkstoff-Depots zwischen einer rückseitigen Matrixschicht und einer hautseitigen Matrixschicht ein-

gebracht werden, wobei das Dickenverhältnis der Matrixschichten bevorzugt zwischen $X:Y = 1:1$ bis $1:20$ und besonders bevorzugt zwischen $1:1$ bis $1:5$ liegt.

In anderen Fällen kann es sinnvoll sein, wenn die Matrix oder aber auch die Matrixschichten, aus denen sie aufgebaut ist, mindestens einseitig mit haftklebenden Beschichtungen versehen ist.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung kann die Fixierungseinrichtung durch in der Matrix eingebettete Klebstoffabschnitte, wie beispielsweise ein umlaufender Kleberand oder auch Klebepunkte, gebildet sein.

In üblicher Weise ist es möglich, eine ablösbare Schutzschicht für die der Haut zugewandten Flächen des therapeutischen Systems vorzusehen.

Ein besonders bevorzugtes Verfahren zur Herstellung derartiger Systeme beinhaltet, daß die Matrix aus zwei Matrixschichten, die gleich oder unterschiedlich sein können, gebildet wird, zwischen die das Wirkstoff-Depot eingebracht wird. Dabei können die Matrixschichten durch Druck und/oder Wärmeanwendung zusammengefügt werden. Das Depot kann auch durch Druckanwendung in die Matrix eingebracht werden, beispielsweise durch Injektion einer vorherbestimmten Menge oder Eindrücken eines Wirkstoffkörpers in eine weiche Matrixschicht.

Es kann auch eine mehrschichtige Wirkstoffmatrix hergestellt werden. Auch Deck- und Matrix-Schicht können durch Druck oder Wärme zusammengefügt werden. Die Matrixschicht oder auch -schichten können zumindest teilweise aus flüssigen Materialien hergestellt werden, beispielsweise aus einer Dispersion oder aus der Schmelze oder aus Lösungen oder durch Aufstreuen von Partikeln.

Das erfindungsgemäße therapeutische System eignet sich insbesondere für die lokale oder systemische transdermale Wirkstoffverabreichung in der Human- oder Tiermedizin oder läßt sich auch in der Kosmetik einsetzen.

Nachfolgend soll die Erfindung anhand von Ausführungsbeispielen sowie der begleitenden Zeichnung, in der schematisch der Aufbau erfindungsgemäßer therapeutischer Systeme dargestellt ist, erläutert werden. Dabei zeigt

Fig. 1 einen Schnitt durch eine bevorzugte Ausführungsform eines erfindungsgemäßen therapeutischen Systems;

Fig. 2 einen Schnitt durch eine weitere bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Systems, bei dem ein Wirkstoff zwischen Matrixschichten eingebettet ist;

Fig. 3 einen Schnitt durch ein bahncrmiges Halbbrikat gemäß der Erfindung.

In Fig. 1 ist ein Schnitt durch ein erfindungsgemäßes therapeutisches System, das auf der Haut 18 durch eine Fixierungseinrichtung 16, beispielsweise eine poröse Haftklebeschicht oder dgl., befestigt ist, schematisch dargestellt. Auf der Fixierungseinrichtung 16 befindet sich die Matrix 12, welche bevorzugt zum Zeitpunkt der Herstellung wirkstofffrei ist (die Wirkstoffsättigung tritt während der Lagerung ein). In die Matrix ist ein Depot 14 eingebettet, das hier als ein Wirkstoffkörper 14 dargestellt ist, der sich im Matrix-Material löst und damit durch die Fixierungseinrichtung 16 Wirkstoff an die Haut 18 abgibt. Das therapeutische System wird nach außen durch eine Rückschicht 10 abgeschlossen, die für den Wirkstoff und bevorzugt auch für Feuchtigkeit undurchlässig ist und gleichzeitig eine Stützfunktion für

das System ausübt.

Fig. 2 zeigt eine weitere bevorzugte Ausführungsform, bei der ein erfindungsgemäßes therapeutisches System mittels im Matrixmaterial hautseitig eingebetteter Klebstoffpartikel bzw. Abschnitte an der Haut 18 befestigt ist. Die Matrix-Schicht 12 ist hier aus einer oberen Schicht X und einer unteren Schicht Y hergestellt, zwischen die der Wirkstoff, hier beispielsweise in flüssiger Form, eingebracht ist. Das Vorsehen zweier Matrix-Schichten X, Y ist dann vorteilhaft, wenn die Herstellung eines derartigen Systems erfolgt, daß zunächst die untere Matrix-Schicht vorgelegt wird – ggf. bereits mit aufkaschierter Deckfolie od. ä. – danach nach einem vorherbestimmten Muster das Wirkstoff-Material aufgebracht, die nächste Matrix-Schicht X darüber gelegt und in üblicher Weise durch Aufbringen der Rückschicht bzw. ggf. diverser Klebeschichten das System vervollständigt wird. Es kann aber auch sinnvoll sein, zunächst beide Matrix-Schichten X, Y aufeinander zu legen, sodann eine vorherbestimmte Menge Wirkstoff zwischen die beiden Schichten einzuspritzen und derart die Verdunstung des Wirkstoffes auf einem Minimum zu halten.

In Fig. 3 ist nun der Vorläufer eines erfindungsgemäßen transdermalen Systems dargestellt, wie er während eines bevorzugten Herstellungsverfahrens anfällt. Ein bahnförmiges Schutzschichtmaterial, wie beispielsweise gewachstes Papier ist von einer Matrix-Schicht Y, die hier haftklebend ausgebildet ist, überlagert, auf der sich Wirkstoffdepotkörper entsprechend einem vorherbestimmten Muster angeordnet, befinden. Die Matrixschicht Y wird von einer zweiten Matrixschicht X, die beispielsweise auch aus einem anderen Matrixmaterial als die Schicht Y bestehen kann, überlagert. Die zweite Matrixschicht Y wird durch eine Rückschichtfolie 10 abgeschlossen. Entlang der Pfeile befinden sich die Trennlinien, entlang derer das Zwischenprodukt bei der Herstellung der erfindungsgemäßen transdermalen Systeme geschnitten/gestantzt und anschließend in üblicher Weise konfektioniert wird.

Bei speziellen Anwendungsformen ist es auch möglich, die als "Halbfabrikat" bezeichnete Anordnung als solche in den Handel zu bringen, um es Benutzern zu ermöglichen, das Abtrennen der Systeme selbst vorzunehmen, so daß das Halbfabrikat als eine Art "Vorratspackung" wirkt.

Typische Dickenabmessungen für erfindungsgemäße transdermale Systeme sind: bei einer Gesamtdicke von ca. 123 µm bis 5550 µm, vorzugsweise 285 µm – 1550 µm; Dicke der Rückschicht: 8 – 150 µm, vorzugsweise 15 – 100 µm; Dicke des Depot: 100 – 5000 µm, vorzugsweise 200 – 1300 µm; Dicke der Schutzschicht: 15 – 400 µm, vorzugsweise 70 – 150 µm.

Nachfolgend sollen nun bevorzugte Ausführungsbeispiele der Erfindung erläutert werden.

Beispiel 1

Herstellung eines Nikotinpflasters:

Nikotinpflaster, wie sie beispielsweise für die Raucherentwöhnung einsetzbar sind, werden gemäß der Erfindung wie folgt hergestellt:

Eine Haftklebemasse, bestehend aus 2,0825 kg einer 40%igen Lösung eines selbstvernetzenden Acrylatcopolymeren aus 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat, Acrylsäure und Titanhelatester in einer Mischung in Essigsäureethylester, Ethanol, Hexan und Methanol, 147 g

eines Acrylharzes aus Dimethylaminoethylmethacrylat und neutralem Methacrylsäureester sowie 20 g eines gemischt sauren Triglycerids der fraktionierten Kokosfettsäuren C₈–C₁₀ werden auf eine einseitig mit Aluminium bedampfte und beidseitig abhäsiv ausgerüstete Schutzschicht aufgetragen und das Lösungsmittel bei 50 bis 80 Grad C. verdampft. Es wird eine Schicht von ungefähr 300 g/m² erhalten. Aus der derart hergestellten Haftklebeschicht werden Ronden mit einem Durchmesser von 65 mm gestantzt, die überstehenden Ränder abgegittert und mittig auf dieser jeweils eine Ronde (Scheibchen) aus einem Vlies-Stoff (Fasergemisch Zellwolle/Baumwolle 50 : 50 mit einem Flächengewicht von 80 g/m²) mit einem Durchmesser von 40 mm aufkaschiert. Darauf wird Nikotin als Wirkstoff in Lösung (140 g Nikotin in 100 g eines Acrylharzes aus Dimethylaminoethylmethacrylat und neutralen Methacrylsäureestern) in 102 mg-Dosen/Ronde aufgebracht. Die derart hergestellten "Patches" werden sofort mit einer Nikotinundurchlässigen Rückschicht, einer einseitig aluminiumbedampften Polyesterfolie mit 15 µm Dicke, die depotseitig mit einer Schicht von 300 g/m² der oben angegebenen Haftklebeschicht beschichtet ist, laminiert und in Vierrandsiegelbeutel eines Verbundes aus Papier (Flächengewicht 50 g/m²) / Aluminium 9 µm und Barex (Warenzeichen der Fa. Vistron Corp., Cleveland (Ohio), U.S.A. für thermoplastische Acrylnitril-Copolymere mit geringer Gasdurchlässigkeit und großer Lösemittel-Beständigkeit) mit 26 g/m² eingeseigelt.

Bei diesem Ausführungsbeispiel wirkt der Vliesstoff als Stützgewebe bzw. zur Unterstützung der gleichmäßigen Verteilung des Nikotins als inerter Hilfsstoff im Sinne der Beschreibungseinleitung.

Dadurch, daß erfindungsgemäß eine Wirkstofflösung schnell auf eine Matrixschicht aufgebracht werden kann und sogleich von einer Wirkstoff-undurchlässigen Deckschicht überzogen wird, ist es erstmals möglich, in zufriedenstellender Weise gut dosierte Nikotinpflaster zu erhalten.

Nikotin-Freisetzungsversuch: (in vitro)

Ein, wie oben beschrieben, hergestelltes Nikotinpflaster wird nach Abziehen der Schutzschicht in 80 ml isotonische Kochsalzlösung bei 37° C eingetaucht und die freigesetzte Nikotinmenge nach festgelegten Zeitabständen flüssigkeitschromatographisch bestimmt. Das Volumen des Freigabemediums wurde so gewählt, daß über die gesamte Versuchsdauer "sink" Bedingungen eingehalten werden.

Es wurden folgende Messungen erzielt:

In vitro-freigesetztes Nikotin/Pflaster:

nach 2 Stunden: 23,90 mg/Pflaster

nach 4 Stunden: 32,34 mg/Pflaster

nach 8 Stunden: 41,50 mg/Pflaster

nach 24 Stunden: 56,54 mg/Pflaster.

Beispiel 2 (nachgereicht)

Herstellung eines Nikotinpflasters:

Nikotinpflaster, wie sie beispielsweise für die Raucherentwöhnung einsetzbar sind, werden gemäß der Erfindung wie folgt hergestellt:

Eine Haftklebemasse (Haftklebemasse 1), bestehend aus 1,9758 kg einer 40%igen Lösung eines selbstvernetzenden Acrylatpolymeren (Durotak 280–2516 der Firma Delft National & Chemical B.V.) in einer Mischung

aus Essigsäureethylester, Ethanol, Heptan und Methanol) 189,7 g eines Acrylharzes aus Dimethylaminoethylmethacrylat und neutralem Methacrylsäureester (Eudragit E 100 der Fa. Röhm Pharma) sowie 20 g eines gemischt sauren Triglycerids der fraktionierten Kokosfettsäuren C_8-C_{10} (Miglyol 812 der Fa. Dynamit Nobel) wird auf einer einseitig mit Aluminium bedampfte und beidseitig abhäsiv ausgerüstete Schutzschicht aufgetragen und das Lösungsmittel bei 50–80° C verdampft. So wird eine Schicht von ungefähr 440 g/m² erhalten. Aus der derart hergestellten Haftklebeschicht werden Ronden mit einem Durchmesser von 51 mm gestanzt, die überstehenden Ränder abgegittert und mittig auf dieser jeweils eine Ronde aus einem Vlies-Stoff (Fasergemisch Zellwolle/Baumwolle 70 : 30 mit einem Flächengewicht von 40 g/m², Paratex III der Fa. Lohmann GmbH & Co. KG) mit einem Durchmesser von 42 mm aufkaschiert. Darauf wird Nikotin als Wirkstoff in Lösung (140 g Nikotin in 100g eines Acrylharzes aus Dimethylaminoethylmethacrylat und neutralen Methacrylsäureestern, Eudragit E 100 der Fa. Röhm) in 46 mg-Dosen/Ronde aufgebracht. Die derart hergestellten "Patches" werden sofort mit einer nicotinundurchlässigen Rückschicht (einseitig aluminiumbedampfte Polyesterfolie mit 15 µm Dicke, mit ca. 110 g/m² Haftklebmasse 1 beschichtet), laminiert und in Vierrandsiegelbeutel aus geeignetem Verbundpackstoff eingeschiegelt.

Bei diesem Ausführungsbeispiel wirkt der Vliesstoff als Stützgewebe bzw. zur Unterstützung der gleichmäßigen Verteilung des Nikotins als inerter Hilfsstoff im Sinne der Beschreibungseinleitung.

Dadurch, daß erfindungsgemäß eine Wirkstofflösung schnell auf eine Matrixschicht aufgebracht werden kann und sogleich von einer Wirkstoff-undurchlässigen Deckschicht überzogen wird, ist es erstmals möglich, in zufriedenstellender Weise gut dosierte Nikotinpflaster zu erhalten.

Nikotin-Freisetzungsversuch: (in vitro)

Ein, wie in Beispiel 2 beschrieben, hergestelltes Nikotinpflaster wird nach Abziehen der Schutzschicht in 80 ml isotonische Kochsalzlösung bei 37° C eingetaucht und die freigesetzte Nikotinmenge nach festgelegten Zeitabständen flüssigkeitschromatographisch bestimmt. Das Volumen des Freigabemediums wurde so gewählt, daß über die gesamte Versuchsdauer "sink" Bedingungen eingehalten werden.

Es wurden folgende Messungen erzielt:

In vitro-freigesetztes Nikotin/Pflaster:

nach 2 Stunden: 5,1 mg/Pflaster

nach 4 Stunden: 7,2 mg/Pflaster

nach 8 Stunden: 10,1 mg/Pflaster

nach 24 Stunden: 16,5 mg Pflaster

Hierzu 1 Blatt Zeichnungen



PATENT SPECIFICATION

(11) 61305

(21) Application No. 2291/87

(22) Date of filing of Application 27 AUG 1987

(30) Priority Data

(31) P3629304.0 (32) 28 AUG 1986 (33) GERMANY (DE)

(45) Specification Published 19 OCT 1994

(51) Int. Cl. 5 A61L 15/16; A61M 37/00

(54) Title Transdermal therapeutic system, its use and process for the production thereof

(72) Inventor ANNEGRETE HOFFMANN NEE ROSSBACH

(73) Patent Granted to LOHMANN GMBH & CO KG, A GERMAN COMPANY OF IRLICHER STR. 55, D-5450 NEUWIED 12, FEDERAL REPUBLIC OF GERMANY.

Description

The invention relates to a therapeutic system for applying active substances to the skin, comprising a backing layer directed away from the skin, an active substance depot
5 containing a liquid active substance or a liquid formulation of active substance, a matrix controlling the active substance release, and a pressure sensitive adhesive arrangement for fixing the therapeutic system to the skin, its use, and a method for producing it.

10 Therapeutic systems for transdermal application of medicaments release one or more active substances into the skin at a predetermined rate, continuously over a fixed period of time and on a defined application area.

These systems are therapeutic precision instruments, which
15 guarantee a continuous release of active substance.

Therapeutic systems of this type can provide both topical and also systemic action, and the great variety of the active substances which can be applied in this way, and their different chemical, physical and pharmacological properties
20 are constantly imposing new requirements on the production of such systems.

These transdermal systems usually have at least one active substance reservoir, in which the active substance is present in solid, liquid or molecularly disperse form, and an adhesive
25 layer by means of which the system is connected closely to the skin and through which the active substance is transported, a

control membrane and protective layers/covering layers, which are essentially impermeable to the active substance.

The known systems are complicated to produce and are of complex design.

- 5 One problem in conventional systems is that of processing highly volatile active substances, since the evaporation of the active substance is difficult to control during production.

- 10 Heat-sensitive active substances can only be used to a limited extent in the case of matrices to be heat-treated or therapeutic systems which are produced by thermal treatment steps.

- 15 It has already been attempted to introduce pure active substance in finely crystalline form into an adhesive polymer, so that the finely distributed and finely crystalline active substance will dissolve with time as depot crystals in the adhesive matrix layer (DE-OS 3,500,508). This method is not very suitable for volatile and heat-sensitive active substances, since it involves thermal treatment steps.

- 20 Another attempt to increase the capacity of such therapeutic systems consists in embedding active substance depots in the form of microcapsules, which are surrounded by a control membrane, in a pressure sensitive adhesive layer of such a system (see US-PS 3,598,123 and US-PS 3,731,683). The
25 production of such microcapsules surrounded by control membranes is extraordinarily complicated and expensive and cannot be carried out for many active substances. Mixing the microcapsules containing the active substance with a reservoir material represents a further complicated process step, and
30 the microcapsules can be easily destroyed or damaged during this step, which can lead to an unsatisfactory constancy of

the active substance content in the finished therapeutic system. The method in US-PS 3,598,123 is difficult to carry out in the case of liquid active substances, particularly if the liquid active substance is highly volatile.

5 DE-PS 3,424,837 has disclosed a depot plaster which can be used for liquid materials and which has a covering foil, a liquid active substance in a bulged-out area of the covering foil, and a control membrane covering the active substance and permeable to the active substance. In this case there lies,
10 between the covering foil and the control membrane, an arrangement for distributing the active substance, namely a nonwoven, which distributes the active substance liquid uniformly over the control membrane and can be effective over a larger surface area. In the depot plaster in DE-PS
15 3,424,837, the covering foil and control membrane are each welded together at their outer areas in order to prevent the liquid active substance from escaping.

However, the known depot plaster has the disadvantage that the liquid in this plaster is free-flowing and can easily escape
20 if the adhesive or weld edges are damaged, and it moreover requires an expensive control membrane, which must be provided in addition to the arrangement for distribution of the active substance, in order to kinetically control the release of active substance.

25 GB-A-1,361,289 has disclosed a system for transdermal application of active substances to the skin, with discrete active substance depots arranged in a spatially defined manner relative to each other.

In this transdermal system, a reservoir is described having a
30 polymer base or support material, which crosslinks in the plaster itself or can be solidified outside, the polymer used

being an active substance-containing polymer produced in a preliminary stage.

5 EP 117,027 has disclosed a transdermal system with an ointment-like or highly viscous depot, the depot components being prepared outside the plaster, by mixing together of the ointment base and the active substance, and then introduced into the plaster.

10 The ointment base according to this patent is unsuitable for liquid or highly volatile materials, since evaporation of the active substance material will always take place during production.

15 It is therefore the aim of the invention to provide a therapeutic system with active substance depot for the application of active substance, which system is more economical and more reliable to produce than are the systems according to the prior art, and is suitable in particular for processing volatile and/or thermally unstable components.

20 According to the invention, the aim is achieved by means of a therapeutic system of the generic type, in which the active substance depot has at least one auxiliary substance with a supporting and distributing function in the form of a flat textile material and is surrounded on all sides by the matrix.

25 The reservoir matrix can in this case be free of active substance during production of the therapeutic system and accumulate with active substance only in the course of time - during the storage of the system - or, in the case of highly volatile substances, during the completion of the system. It is therefore an advantage of the invention that it is now also possible for active substances, which are thermally unstable and/or volatile, to be incorporated without thermal loading as
30 a depot in transdermal systems during production.

Steps, such as mixing the reservoir matrix material with the active substance, are dispensed with - the reservoir matrix material becoming saturated with the active substance at room temperature during storage of the therapeutic system. The
5 production has been greatly simplified by omitting the production steps for the active substance-saturated matrix.

By virtue of the fact that use is made here of a reservoir matrix with an intrinsic control function, which is determined inter alia by the rate of migration of the substance through
10 the matrix, it is here possible to dispense with the provision of a control membrane, which requires additional process steps and membrane material for production. The depot can in this case consist of pure active substance, which can be solid or flowable and have an inert auxiliary substance, namely a flat
15 textile material and also further inert auxiliary substances. The term "inert" is here intended to mean that active substance and auxiliary substance do not react with one another; an "inert" auxiliary substance can also be a substance having physiological effects, such as, for example,
20 dimethyl sulphoxide or the like, which for example increases the permeability of the skin. The flat textile material renders the active substance depot insensitive to the application of pressure and traction, and in addition the depot can also contain further carriers and the like.

25 The active substances used can be active substances which can be applied transdermally. Typical examples of these are:-

- Nicotine
- Corticosteroids: hydrocortisone, prednisolone, beclomethasone propionate, flumethasone, triamcinolone,
30 triamcinolone acetonide, fluocinolone, fluocinolone [sic] acetonide, fluocinolone acetonide acetate, clobetasol propionate, etc.

- Analgesics, anti-inflammatory agents: acetaminophen, mefenamic acid, flufenamic acid, diclofenac, diclofenac-sodium, alclofenac, oxyphenbutazone, phenyl-butazone, ibuprofen, flurbiprofen, salicylic acid, l-menthol, 5 camphor, sulindac-tolmetin sodium, naproxen, fenbufen, etc.
- Hypnotic sedatives: phenobarbital, amobarbital, cyclo-barbital, triazolam, nitrazepam, lorazepam, halo-peridol, etc.
- 10 - Tranquilisers: fluphenazine, thioridazine, lorazepam, flunitrazepam, chlorpromazine, etc.
- Antihypertensives: pindolol, indenolol, nifedipine, lofexidine, nipradinol, bucumolol, etc.
- Antihypertensive diuretics: hydrothiazide, bendro- 15 flumethiazide, cyclopenthiazide, etc.
- Antibiotics: penicillin, tetracyclin, oxytetracyclin, fradiomycin sulphate, erythromycin, chloramphenicol, etc.
- Anaesthetics: lidocaine, benzocaine, ethyl amino-benzoate, etc.
- 20 - Antimicrobial agents: benzalkonium chloride, nitro-furazone, nystatin, acetosulfaminum, clotrimazole, etc.
- Antifungal agents: pentamycin, amphotericin B, pyrrolnitrin, clotrimazole, etc.
- Vitamins: vitamin A, ergocalciferol, colecalciferol, 25 octotiamine, riboflavine butyrate, etc.
- Anti-epileptics: nitrazepam, meprobamate, clonazepam, etc.
- Coronary vasodilators: dipyridamole, erythritol tetranitrate, pentaerythritol tetranitrate, propatyl 30 nitrate, etc.
- Antihistamines: diphenylhydramine hydrochloride, chlorpheniramine, diphenylimidazole, etc.
- Antitussives: dextromethorphan (hydrobromide), terbutaline (sulphate), ephedrine (hydrochloride), 35 salbutanol [sic] (sulphate), isoproterenol (sulphate, hydrochloride), etc.

- Sex hormones: progesterone, etc.
- Thymoleptics: doxepin, etc.
- Other drugs: 5-fluoruracil, fentanyl, desmopressin,
domperdone [sic], scopolamine (hydrobromide), peptides,
etc.

Of course, this list is not exhaustive.

The active substance reservoir matrix can advantageously be built up in layers, it being possible for the layers to be identical or different. The reservoir matrix can be pressure sensitive adhesive, for example a rubber material, such as styrene/isoprene/styrene block copolymers, silicone rubber or else synthetic resins, such as poly(meth)acrylate, polyurethane, polyvinyl ether, polyester or the like; a summary of suitable matrix materials can be found, for example, in DE-OS 3,500,508, to the entire content of which reference is made. It can be advantageous if the reservoir matrix is pressure sensitive adhesive, since in this way the provision of a separate pressure sensitive adhesive fixing arrangement in the system can be avoided; the use of such a pressure sensitive adhesive matrix depends, inter alia, on the compatibility of the matrix material and the active substance. Pressure sensitive adhesive matrix materials are known.

Preferred non-pressure sensitive adhesive matrix materials are: polymers consisting of poly(meth)acrylate, polyvinylpyrrolidone, ethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, polyvinyl alcohol, and their copolymers with vinyl laurate or maleic acid, vinyl acetate, and its copolymer with vinyl laurate or maleic acid; polyvinyl ether, butyl rubber and polycaprolactam.

The active substance depot or several active substance depots can then be introduced, for example, between a rear-side reservoir matrix layer and a skin-side reservoir matrix layer,

the thickness ratio of the reservoir matrix layers lying preferably between about $X:Y=1:1$ to $1:20$ and particularly preferably $1:1$ to $1:5$.

5 In other cases it may be expedient if the reservoir matrix, or else the reservoir matrix layers from which it is built up, is provided with pressure sensitive adhesive coatings at least on one side.

10 In a preferred embodiment of the invention, the fixing arrangement can be formed by adhesive sections embedded in the reservoir matrix, such as, for example, an encircling adhesive border, and also adhesive points.

It is possible in the customary manner to provide a detachable protective layer for the surfaces of the therapeutic system directed towards the skin.

15 The sum of the active substance quantities in the depot and reservoir matrix advantageously amounts to up to 20 times the therapeutically required quantity of active substance.

20 A particularly preferred method for producing such systems entails that the reservoir matrix is formed from two reservoir matrix layers, which can be identical or different and between which the active substance depot is introduced. The reservoir matrix layers can in this case be joined together by application of pressure and/or heat. The depot can also be introduced into the reservoir matrix by pressure application,
25 for example by injecting a predetermined quantity or by pressing an active substance-containing element into a soft matrix layer.

A further preferred method consists in producing at least a part of the therapeutic system by scattering of particles.

A multi-layer active substance matrix can also be produced. Both the backing layer and reservoir matrix layer can be joined together by pressure or heat. The reservoir matrix layer or else layers can be produced at least partially from liquid materials, for example from a dispersion or from the melt or from solutions.

The therapeutic system according to the invention is suitable in particular for the local or systemic transdermal application of active substances in human or veterinary medicine, and can also be used in cosmetics.

The invention will be illustrated hereinbelow on the basis of exemplary embodiments and the attached drawing, which shows diagrammatically the design of therapeutic systems according to the invention, and in which:

Fig. 1 shows a section through a preferred embodiment of a therapeutic system according to the invention;

Fig. 2 shows a section through a further preferred embodiment of the system according to the invention, in which an active substance reservoir is embedded between matrix layers; and

Fig. 3 shows a section through a strip-shaped semi-finished product according to the invention.

Fig. 1 shows diagrammatically a section through a therapeutic system according to the invention, which system is secured on the skin 18 by means of a fixing arrangement 16, for example a porous pressure sensitive adhesive layer or the like. Situated on the fixing arrangement 16 is the reservoir matrix 12, which is preferably free of active substance at the time of production (saturation with active substance takes place during storage). Embedded in the reservoir matrix is a depot

14, which is shown here as an active substance body 14, whose active substance dissolves in the reservoir matrix material and is released through the fixing arrangement 16 to the skin 18. The therapeutic system is sealed off from the outside by means of a backing layer 10, which is impermeable to the active substance, and preferably also to moisture, and at the same time has a supporting function for the system.

Fig. 2 shows a further preferred embodiment, in which a therapeutic system according to the invention, which [sic] is secured on the skin 18 by means of adhesive particles or sections embedded in the active substance reservoir matrix material on the skin side. The active substance reservoir layer 12 is here produced from an upper layer X and a lower layer Y, between which layers the active substance is introduced, here for example in liquid form. The provision of two reservoir matrix layers X, Y is advantageous if the production of such a system is effected by first taking the lower active substance reservoir layer- if appropriate, already lined with covering foil or the like- then applying the active substance material in accordance with a predetermined pattern, laying the next active substance reservoir layer X over it, and completing the system in the usual way by applying the backing layer or if appropriate various adhesive layers. However, it may also be expedient first to lay both active substance reservoir layers X, Y one on top of the other, then to inject a predetermined quantity of active substance between the two reservoir layers and in this way to keep the evaporation of the active substance to a minimum.

Fig. 3 shows the precursor of a transdermal system according to the invention, as obtained during a preferred production method. A strip-shaped protective layer of material, such as, for example, waxed paper or the like, is superimposed by a reservoir matrix layer Y, which is here designed to be

pressure sensitive adhesive and on which active substance depot bodies are arranged in accordance with a predetermined pattern. The matrix layer Y is superimposed by a second matrix layer X, which can consist for example of a material which differs from that of layer Y. The second matrix layer Y is sealed off by means of a backing foil 10. Situated along the arrows are the separating lines, along which the intermediate product is cut/punched during production of the transdermal systems according to the invention and then made ready in the usual way.

In particular application forms it is also possible to put onto the market the actual arrangement referred to as "semifinished product", in order to allow the users themselves to carry out the separation of the systems, so that the semifinished product acts as a type of "supply pack".

Typical thickness dimensions for transdermal systems according to the invention are: in the case of a total thickness of approximately 123 μm to 5550 μm , preferably 285 μm - 1550 μm ; thickness of backing layer: 8 - 150 μm , preferably 15 - 100 μm ; thickness of the reservoir: 100 - 5000 μm , preferably 200 - 1300 μm ; thickness of the protective layer : 15 - 400 μm , preferably 70 - 150 μm .

Preferred exemplary embodiments of the invention will now be described hereinbelow.

25 Example 1

Production of a nicotine plaster:

According to the invention, nicotine plasters, such as can be used, for example, for giving up smoking, can be produced as follows:

A pressure sensitive adhesive composition, consisting of 2.0825 kg of a 40% strength solution of a self-crosslinking acrylate polymer (self-crosslinking acrylate copolymer of 2-ethylhexyl acrylate, vinyl acetate, acrylic acid and titanium chelate, commercially available under the name Durotak 280 - 2416 from the company National Starch & Chemical B. V) in a mixture of ethyl acetate, ethanol, hexane and methanol, 147 g of an acrylic resin of dimethylaminoethyl methacrylate and neutral methacrylic ester (Eudragit E 100 from the company Röhm-Pharma) and 20 g of a mixed acid triglyceride of fractionated coconut fatty acids C₈-C₁₀ (Miglyol 812 from the company Dynamit Nobel) are applied to a protective layer aluminized on one side and made adhesive on both sides, and the solvent is evaporated at 50 - 80°C. A layer of approximately 300 g/m² is obtained. Circles with a diameter of 65 mm are punched from the pressure sensitive adhesive layer produced in this way, the remaining edges are divided off, and the middle of each of these is lined with a circle of a nonwoven fabric (50 : 50 viscose staple/cotton fibre mixture with a basis weight of 80 g/m², Paratex II/80 from the company Lohmann GmbH & Co. KG) with a diameter of 40 mm. Nicotine is applied thereon as active substance in solution (140 g of nicotine in 100 g of an acrylic resin of dimethyl-aminoethyl methacrylate and neutral methacrylic esters, Eudragit E 100 from the company Röhm Pharma) in quantities of 102 mg/circle. The "patches" produced in this way are immediately laminated with a nicotine-impermeable backing layer (polyester foil aluminized on one side, of 15 µm thickness, and sealed into four-edge sealing bags made of known composite packaging material.

In this exemplary embodiment the nonwoven fabric acts as a supporting fabric and assists in the uniform distribution of the nicotine as inert auxiliary substance in the sense of the introduction to the description.

By virtue of the fact that, according to the invention, an active substance solution can be applied quickly to a matrix layer and is immediately covered by a covering layer impermeable to the active substance, it is possible for the first time to obtain well dosed nicotine plasters in a satisfactory manner.

Nicotine release test: (in vitro)

After stripping off the protective layer, a nicotine plaster as produced in Example 1 is immersed in 80 ml of isotonic saline solution at 37°C, and the quantity of nicotine released after fixed time intervals is determined by liquid chromatography. The volume of the release medium was chosen such that over the entire test period "sink" conditions are maintained.

The following measurements were obtained:

In vitro released nicotine/plaster:

after 2 hours:	23.90 mg/plaster
after 4 hours:	32.34 mg/plaster
after 8 hours:	41.50 mg/plaster
after 24 hours:	56.54 mg/plaster

Example 2

Production of a nicotine plaster:

A further nicotine plaster according to the invention can be produced as follows:

A pressure sensitive adhesive composition (pressure sensitive adhesive composition 1) consisting of 1.9758 kg of a 40% strength solution of a self-crosslinking acrylate polymer

(Durotak 280-2516 from the company Delft National & Chemical B.V.) in a mixture of ethyl acetate, ethanol, heptane and methanol), 189.7 g of an acrylic resin of dimethylaminoethyl methacrylate and a neutral methacrylic ester (Eudragit E 100 from the company Röhm Pharma) and 20 g of a mixed acid triglyceride of fractionated coconut fatty acids C₈-C₁₀ (Miglyol 812 from the company Dynamit Nobel) are applied to a protective layer, aluminized on one side and made adhesive on both sides, and the solvent is evaporated at 50-80° Celsius. A layer of approximately 440 g/m² is thus obtained. Circles with a diameter of 51 mm are punched from the pressure sensitive adhesive layer produced in this way, the remaining edges are divided off, and the middle of each of these is lined with a circle of a nonwoven fabric (70 : 30 viscose staple/cotton fibre mixture with a basis weight of 40 g/m², Paratex III/40 from the company Lohmann GmbH & Co. KG) with a diameter of 42 mm.

Nicotine is applied thereon as active substance in solution (140 g of nicotine in 100 g of an acrylic resin of dimethylaminoethyl methacrylate and neutral methacrylic esters, Eudragit E 100 from the company Röhm) in quantities of 46 mg/circle. The "patches" produced in this way are immediately laminated with a nicotine-impermeable backing layer (polyester foil with 15 µm thickness aluminized on one side, which is coated with approximately 110 g/m² of pressure sensitive adhesive composition 1) and sealed in four-edge sealing bags made of suitable composite packaging material known per se.

In this exemplary embodiment the nonwoven fabric acts as a supporting fabric and assists in the uniform distribution of the nicotine as inert auxiliary substance in the sense of the introduction to the description.

By virtue of the fact that, according to the invention, an active substance solution can be applied quickly to a matrix layer and is immediately covered by a covering layer impermeable to the active substance, it is possible for the first time to obtain well dosed nicotine plasters in a satisfactory manner.

Nicotine release test: (in vitro)

After stripping off the protective layer, a nicotine plaster as produced in Example 2 is immersed in 80 ml of isotonic saline solution at 37°C, and the quantity of nicotine released after fixed time intervals is determined by liquid chromatography. The volume of the release medium was chosen such that over the entire test period "sink" conditions are maintained.

The following measurements were obtained:

In vitro released nicotine/plaster:

	after 2 hours:	5.1 mg/plaster
	after 4 hours:	7.2 mg/plaster
	after 8 hours:	10.1 mg/plaster
20	after 24 hours:	16.5 mg/plaster

Of course, the invention is not limited only to the production of nicotine plasters or to nicotine plasters with the plaster structure according to the invention; as described hereinabove, it is also possible for any other desired active substances, of which a preferred selection was listed in the description, to be released through this new therapeutic system.

Claims

1. Therapeutic system for applying active substances to the skin, comprising a backing layer directed away from the skin, an active substance depot containing a liquid active substance or a liquid formulation of active substance, a matrix controlling the active substance release, and a pressure sensitive adhesive arrangement for fixing the therapeutic system to the skin, characterised in that the active substance depot has at least one auxiliary substance with a supporting and distributing function in the form of a flat textile material and is surrounded on all sides by the matrix.
2. Therapeutic system according to Claim 1, characterised in that the flat textile material is a woven or a nonwoven fabric.
3. Therapeutic system according to Claim 1, characterised in that the therapeutic system has a number of active substances.
4. Therapeutic system according to one of the preceding claims, characterised in that the matrix consists of at least two layers, one or more active substance depots being introduced preferably between a rear-side matrix layer and a skin-side matrix layer, the thickness ratio of the matrix layers lying preferably between about $X:Y=1:1$ to $1:20$ and particularly preferably between $1:1$ to $1:5$.
5. Therapeutic system according to one of the preceding claims, characterised in that the matrix is pressure sensitive adhesive.

6. Therapeutic system according to one of the preceding claims, characterised in that the matrix or one or more matrix layers have arrangements which are pressure sensitive adhesive at least on one side.
- 5 7. Therapeutic system according to one of the preceding claims, characterised in that the fixing arrangement is adhesive sections embedded in the matrix.
8. Therapeutic system according to one of the preceding claims, characterised in that it has a detachable
10 protective layer for the surfaces directed towards the skin.
9. Therapeutic system according to one of the preceding claims, characterised in that the active substance is nicotine.
- 15 10. Method for producing a therapeutic system according to one of the preceding claims, characterised in that the active substance depot is prepared in situ, during production of the therapeutic system, by combination of depot components.
- 20 11. Method for producing a therapeutic system according to one of the preceding claims, characterised in that the matrix layers are joined together by application of pressure and/or heat.
12. Method for producing a therapeutic system according to
25 one of the preceding claims, characterised in that backing layer and matrix are joined together by pressure and/or heat.
13. Method for producing a therapeutic system according to one of the preceding claims, characterised in that the

matrix is made up of at least two matrix layers, which can be identical or different and between which the active substance depot is introduced.

- 5 14. Method for producing a therapeutic system according to one of the preceding claims, characterised in that the depot is introduced into the matrix by pressure application.
- 10 15. Method for producing a therapeutic system according to one of the preceding claims, characterised in that at least a part of the therapeutic system is produced from solutions or from a dispersion or from the melt or by scattering of particles.
- 15 16. Use of the therapeutic system according to one of Claims 1 to 9 for the local or systemic transdermal application of active substances in cosmetics.
17. A therapeutic system substantially as hereinbefore described with reference to the examples and accompanying drawings.
- 20 18. A method for producing a therapeutic system substantially as hereinbefore described with reference to the examples and accompanying drawings.
19. Use of a therapeutic system substantially as hereinbefore described with reference to the examples and accompanying drawings.

25

Dated this 27th day of August, 1987
CRUICKSHANK & CO.
Agents for the Applicant
1 Holles Street
Dublin 2

ERRATUM

Patent Specification No.61305

Page 1 at (73) should read "LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH &
CO. KG."

Patents Office
Dublin

December 1994

1/2

Fig. 1

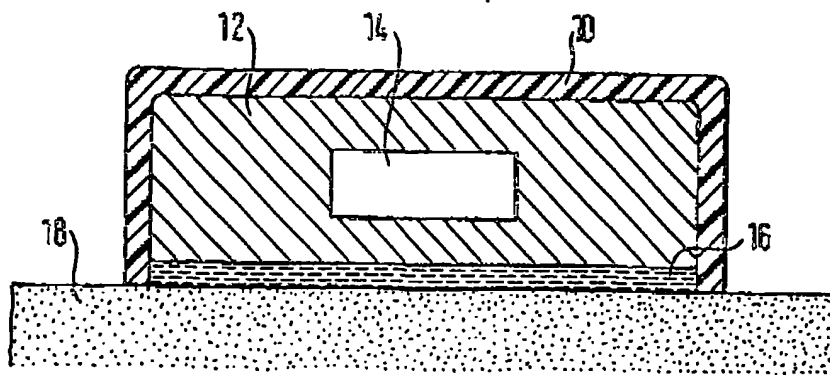


Fig. 2

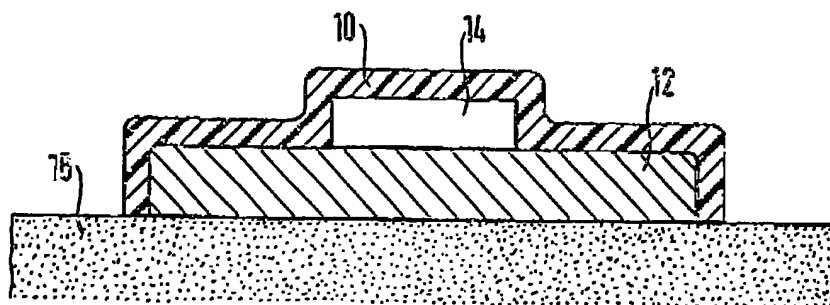


Fig. 3

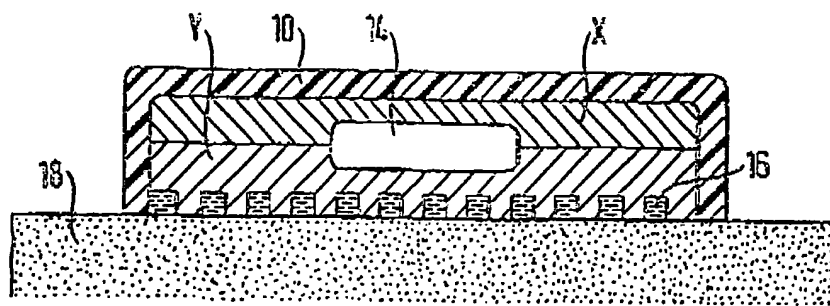


Fig. 4

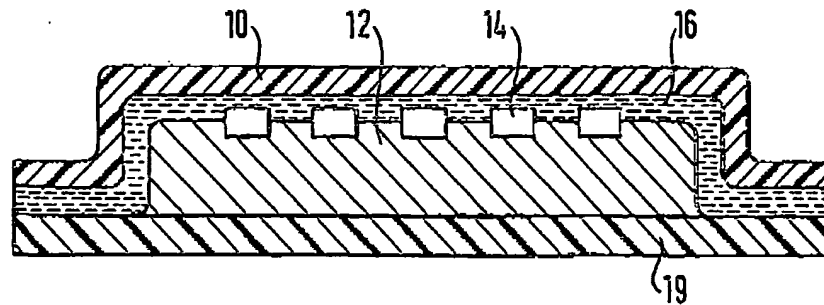


Fig. 5

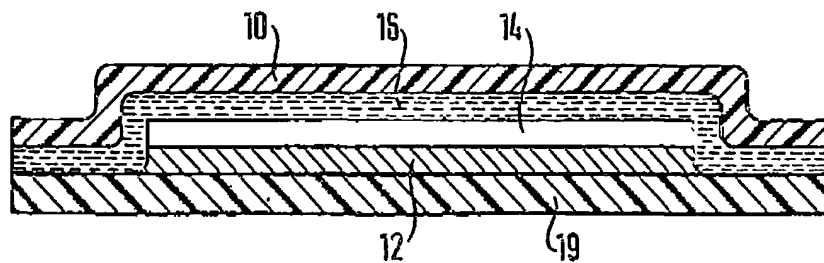
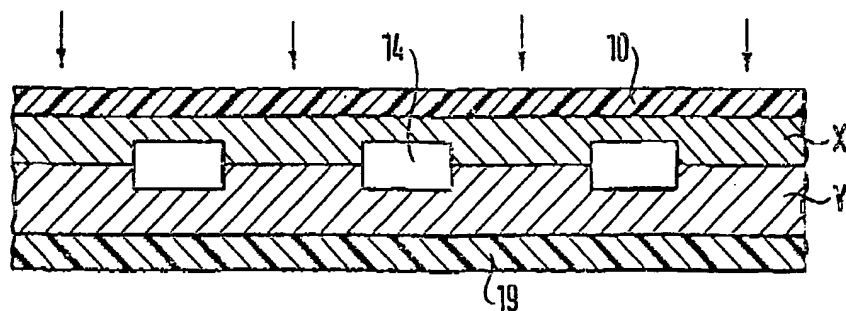


Fig. 6



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.